

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
16. Oktober 2003 (16.10.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 03/085031 A1(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C08G 73/02,  
65/02, 75/12, C08J 3/24

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/03699

(22) Internationales Anmeldedatum:  
9. April 2003 (09.04.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 16 513.0 10. April 2002 (10.04.2002) DECU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO,  
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,  
UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

## Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

(71) Anmelder und  
(72) Erfinder: RADEMAN, Jörg [DE/DE]; Herrenberger  
Strasse 33, 72070 Tübingen (DE).(74) Anwalt: RUFF, WILHELM, BEIER, DAUSTER UND  
PARTNER; Kronenstrasse 30, 70174 Stuttgart (DE).(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.(54) Title: SWELLABLE, EASILY CROSS-LINKED, ESSENTIALLY LINEAR POLYMERS, AND THE USE OF THE SAME  
IN SOLID PHASE SYNTHESIS(54) Bezeichnung: QUELLBARE, LEICHT VERNETZTE, IM WESENTLICHEN LINEARE POLYMERE UND DEREN VER-  
WENDUNG IN DER FESTPHASENSYNTHESE(57) Abstract: The invention relates to a novel polymer compound, the use of the same and a method for solid phase synthesis using  
an inventive polymer compound. Said polymer compound comprises linear polymer chains of general formula [R-X]<sub>n</sub>, wherein  
R represents a hydrocarbon group and X represents a group comprising at least one heteroatom. The linear polymer chains are  
cross-linked with each other by means of linking groups.(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine neue Polymerverbindung, deren Verwendung sowie ein Verfahren zur Fest-  
phasensynthese unter Verwendung einer erfindungsgemässen Polymerverbindung. Die erfindungsgemässe Polymerverbindung ist  
aufgebaut aus linearen Polymerketten mit der allgemeinen Formel [R-X]<sub>n</sub>, worin R eine Kohlenwasserstoffgruppe bedeutet und X  
eine, mindestens ein Heteroatom aufweisende Gruppe bedeutet, wobei die linearen Polymerketten über Verknüpfungsgruppen mit-  
einander vernetzt sind.

WO 03/085031 A1

## Beschreibung

QUELLBARE, LEICHT VERNETZTE, IM WESENTLICHEN LINEARE POLYMERE UND DEREN  
VERWENDUNG IN DER FESTPHASENSYNTHESE

5

Die Erfindung betrifft eine neue Polymerverbindung aufgebaut aus linearen Polymerketten. Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung der genannten Polymerverbindung sowie ein Verfahren zur Festphasensynthese.

10

Die Verwendung unlöslicher Polymerträger für chemische Transformationen gehört zu den wichtigsten und weitreichendsten Innovationen in der organischen Chemie der letzten Jahrzehnte [1]. Die Methode hatte großen Einfluss, da sie nicht nur die Synthese von

15 Peptiden, Oligonukleotiden, Heterozyklen und anderen Molekülklassen revolutionierte, sondern darüber hinaus die Entwicklung kombinatorischer Methoden für die Chemie und Biochemie anregte [2]. In den letzten Jahren fanden Polymerträger auch breite Anwendung in der Festphasen-unterstützten Synthese in Lösung [3].

20

Bislang wird der überwiegende Teil der Festphasen-unterstützten Chemie auf quervernetzten quellbaren Polymergelen durchgeführt. Meistens werden Polystyrolgele verwendet [4]. Wird eine höhere Polarität des Harzes verlangt, wird mit Polyethylenglykol (PEG) gepropftes Polystyrol vorgezogen [5]. Durch die Quervernetzung von

25 PEG-Ketten werden biokompatible Träger erhalten, die von kleinen und mittelgroßen biologischen Makromolekülen durchdrungen werden können [6].

Wesentlicher Nachteil der gegenwärtigen Methoden ist die geringe

30 Atomökonomie [7] von Festphasen-unterstützter Chemie mit konventionellen Harzen [8] im Vergleich zur Synthese in Lösung, die Polymer-unterstützte Methoden von vielen ressourcen- und

kostenintensiven Anwendungen wie z. B. Upscaling-Projekten ausschließt. Unter geringer Atomökonomie wird in diesem Zusammenhang eine geringe Produktmenge pro eingesetzter Harzmenge verstanden. Die Atomökonomie von polymerunterstützten Reaktionen kann erheblich gesteigert werden, wenn die Beladung des Polymerträgers mit reaktiven funktionalisierbaren Gruppen erhöht wird. Beispielsweise Polystyrolharze sind außerdem in Bezug auf die Lösungsmittelauswahl, die thermische und chemische Stabilität sowie durch die starke Adsorption von Reagenzien beschränkt [9].

10

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine Polymerverbindung zu schaffen, die, insbesondere im Hinblick auf die Atomökonomie, verbesserte Eigenschaften gegenüber Polymerverbindungen aus dem Stand der Technik aufweist.

15

Diese Aufgabe wird durch eine Polymerverbindung, aufgebaut aus linearen Polymerketten mit der allgemeinen Formel  $[R-X]_n$ , worin R eine Kohlenwasserstoffgruppe bedeutet und X eine mindestens ein Heteroatom aufweisende Gruppe bedeutet, wobei die linearen Polymerketten über Verknüpfungsgruppen miteinander vernetzt sind, gelöst. Bevorzugte Ausführungsformen finden sich in den abhängigen Ansprüchen 2 bis 18. Weiter umfasst die Erfindung die Gegenstände der Verwendungsansprüche 19 bis 29 und des Verfahrensanspruchs 30. Der Wortlaut sämtlicher Ansprüche wird hiermit durch Bezugnahme zum Inhalt dieser Beschreibung gemacht.

25

Die maximal erreichbare Beladung einer Polymerverbindung ist durch das Molekulargewicht des funktionalisierbaren Monomers limitiert. Daher bietet z. B. Polyethylenimin (PEI) [10] eine maximale Beladung von 23 mmol/g. Diese Beladung ist deutlich höher als die von bislang beschriebenen Verbindungen für die Festphasensynthese. Die Vernetzung von stark verzweigten Polymeren wie z. B. von stark

30

verzweigtem PEI sind aus zwei Gründen für die Festphasensynthese nicht oder nur mit Einschränkung geeignet

- Zum Einen ist statistisch ca. jeder 3. bis 3,5. Stickstoff ein tertiärer Verzweigungspunkt und somit keiner Derivatisierung zugänglich (Lit.:  
5 Handbook of Polymer Science, 1988). Zum Anderen wird durch die hohe Verzweigung die Zugänglichkeit aller reaktiver Gruppen im PEI reduziert. Aus dem Stand der Technik ist allerdings ausschließlich die Vernetzung von verzweigten PEIs beschrieben (E. J. Shepherd, J. A. Kitchener, J. Chem. Soc. 1957, 86-92; S. Nonogaki, S. Makishima, Y.  
10 Yoneda, J. Phys. Chem. 1958, 62, 601-603; B. L. Rivas et. al, Polym. Bull. 1984, 12, 393-397; B. L. Rivas et. al, Polym. Bull. 1986, 16, 299-303; B. L. Rivas et. al, Polym. Bull. 1992, 28, 601-606). Die beschriebenen PEI-Harze wurden ausschließlich als Ionenaustauscher verwendet, speziell zum Entfernen von Schwermetallionen. Eine  
15 Anwendung für die Polymer-unterstützte Synthese wird hier nicht beschrieben.

- Durch die Tatsache, dass die erfindungsgemäße Polymerverbindung aus linearen Polymerketten aufgebaut ist, die über  
20 Verknüpfungsgruppen miteinander vernetzt sind, ist es möglich, den Grad der Quervernetzung zu kontrollieren und damit für die Synthese geeignete Harze herzustellen.

- Zudem wird dadurch eine hohe Beladbarkeit der Polymerverbindung  
25 erreicht, da die nicht zur Vernetzung verwendeten Gruppen weiterhin reaktiv sind und deshalb vor allem auch chemisch derivatisierbar sind, was zu einer drastischen Erhöhung der oben genannten Atomökonomie führt.

- 30 Unter linearen Polymerketten im Sinne der Anmeldung sollen auch schwach verzweigte Polymerketten, die einen Verzweigungsgrad der unterhalb der statistisch zu erwartenden Verzweigungsdichte liegt,

verstanden werden. Dazu zählen z.B. kurzkettige Polyethylenimine, die bei einem Molekulargewicht von 200 bzw. 400 Dalton einen Verzweigungsgrad von ca. 1 bis ca. 1,5 Verzweigungspunkte pro linearer Polymer-Kette besitzen. Dies ergibt sich daraus, dass auch  
5 kommerziell angebotene lineare Ausgangsmaterialien, beispielsweise Polyethylenimine (Aldrich Nr. 46,853-3) einen Verzweigungsgrad von ca. 1,5 pro Kette aufweisen. Der Verzweigungsgrad beispielsweise der Polyethylenimine kann durch  $^{13}\text{C}$ -oder durch  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie bestimmt werden. Für die Bestimmung durch  $^1\text{H}$ -NMR wird zuvor eine  
10 Peracetylierung des Polymers durchgeführt.

Besonders bevorzugt ist die erfindungsgemäße Polymerverbindung ein, im wesentlichen unlösliches, insbesondere gelartiges, Harz. Diese Unlöslichkeit ist eine Voraussetzung für den Einsatz der  
15 erfindungsgemäßen Polymerverbindung in der Festphasensynthese und der Polymer-unterstützten Synthese in Lösung. Besonders bevorzugt ist das Harz ein quellbares Harz. Durch diese Quellbarkeit wird das Eindringen von gelösten Molekülen in das Harz ermöglicht, wobei dann im Inneren des Harzes Reaktionen stattfinden können.

20

Bei einer besonders bevorzugten Variante der erfindungsgemäßen Polymerverbindung vernetzen die Verknüpfungsgruppen die linearen Polymerketten über deren Heteroatome.

25 Mit Vorteil ist nur ein Teil, bevorzugt weniger als 30 %, vorzugsweise weniger als 15 %, insbesondere ca. 12 %, der Heteroatome mit Verknüpfungsgruppen verbunden, und der Großteil ist weiteren Derivatisierungen zugänglich. Dies bewirkt insbesondere die oben genannte starke Erhöhung der Beladbarkeit und synthetische  
30 Zugänglichkeit des Harzes. Vorzugsweise bedeutet R in der erfindungsgemäßen Polymerverbindung eine Alkylgruppe, vorzugsweise eine C1-C6-Alkylgruppe, insbesondere eine lineare (unverzweigte)

Alkylgruppe. Besonders bevorzugt bedeutet R eine Ethylengruppe (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Gruppe).

- X der erfindungsgemäßen Polymerverbindung kann ausgewählt sein  
5 aus der Gruppe bestehend aus: N<sup>+</sup>-R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, O, S, CH-R<sup>2</sup>-NH<sub>2</sub>, CH-SH, CH-R<sup>2</sup>-SH. Vorzugsweise ist X der erfindungsgemäßen Polymerverbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus NH, N-R<sup>1</sup>, CH-NH<sub>2</sub>, CH-OH, CH-R<sup>2</sup>-OH, worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Alkyl, Cycloalkyl, Aryl und Benzyl.
- 10 Vorzugsweise bedeutet R<sup>2</sup> eine C1-C6-Alkylgruppe, insbesondere eine Methylengruppe. Besonders bevorzugt ist X NH.

- Bei einer besonders bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Polymerverbindung sind die Polymerketten  
15 Polyethylenimin-Ketten. In einer anderen bevorzugten Ausführungsform sind die Polymerketten Polyvinylamin-Ketten.

- Mit Vorteil gehen die Verknüpfungsgruppen aus mindestens einer Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polyaldehyden,  
20 aktiven Polycarbonsäuren, Isocyanaten, Isothiocyanaten, Dihalogeniden, Epoxiden, Ketenen und Epichlorhydrin, hervor. Besonders bevorzugt gehen die Verknüpfungsgruppen aus mindestens einem Polyaldehyd, vorzugsweise aus einem aromatischen Polyaldehyd, hervor. Polyaldehyde erzeugen die Harzstruktur über eine  
25 thermodynamisch kontrollierte Gleichgewichtsreaktion. Sie erlauben die Darstellung der Harze über zuverlässige Syntheseprotokolle von günstigen und leicht zugänglichen Ausgangsmaterialien. Ganz besonders bevorzugt gehen die Verknüpfungsgruppen aus einem Dialdehyd, vorzugsweise aus einem aromatischen Dialdehyd,  
30 insbesondere aus Terephthalsäuredialdehyd hervor.

Es ist auch eine Variante denkbar, bei der die Verknüpfungsgruppe aus einem Trialdehyd hervorgeht. In diesem Fall wären die Vernetzungspunkte C-Atome.

- 5 Eine besonders bevorzugte Variante der erfindungsgemäßen Polymerverbindung ist aus linearem, mit Terephthalsäuredialdehyd vernetztem Polyethylenimin aufgebaut. Das Kondensationsprodukt von linearem Polyethylenimin mit Terephthaldialdehyd liegt vorzugsweise in reduzierter Form vor (vergleiche Beschreibung der bevorzugten Ausführungsformen). Diese besonders bevorzugte Variante ist vorzugsweise im wesentlichen frei von primären Aminogruppen.

- Es ist auch möglich, dass die Verknüpfungsgruppen aus mindestens einem Dihalogenid vorzugsweise aus den Verbindungen 1,4-Dibrommethyl-benzol, 1,4-Dichlormethyl-benzol, 1,6-Dibrom(dichlor)-hexan, und 1,7-Dibrom(dichlor)-heptan hervorgehen.

- Mit Vorteil weist die erfindungsgemäße Polymerverbindung eine Beladung mit reaktiven Gruppen, insbesondere Aminofunktionalitäten, von ca. 10 bis ca. 25 mmol/g, vorzugsweise ca. 15 mmol/g auf.

- 20 Mit Vorteil liegt die erfindungsgemäße Polymerverbindung in Form von Harz-Mikropellets vor. Vorzugsweise weisen diese Harz-Mikropellets eine bestimmte, annähernd gleiche Größe auf. Die entsprechenden Größen sind dem Fachmann bekannt.

- 25 Mit der erfindungsgemäßen Polymerverbindung sind verschiedenste Festphasensynthesen möglich. So eignet sich die erfindungsgemäße Polymerverbindung beispielsweise zur Synthese von Peptiden und Proteinen. Die erfindungsgemäße Verbindung lässt sich auch zur Synthese von Heterozyklen verwenden. Neben der Festphasensynthese eignet sich die erfindungsgemäße Polymerverbindung auch für die polymerunterstützte Synthese in Lösung. Im Rahmen dieser Synthese

lassen sich beispielsweise polymere Reagenzien wie polymere Oxidationsmittel herstellen. Auch Ionenaustauscher können mit der erfindungsgemäßen Verbindung hergestellt werden.

- 5 Auch eignet sich die erfindungsgemäße Verbindung zur Immobilisierung von Enzymen. Im Stand der Technik sind reaktive Träger auf der Basis von Polyethylenimin zur Immobilisierung von Enzymen beschrieben (Georg Manneke, Sabine Heydolph, Makromol. chem. 182, 2641 bis 2657). Auch diese beschriebenen, reaktiven Träger sind aus  
10 verzweigt-kettigen Polyethylenimininen aufgebaut.

- Ebenfalls geeignet ist die erfindungsgemäße Verbindung zur Immobilisierung von Substraten, welche mit Enzymen umgesetzt werden. Beispielsweise kann ein Peptid, welches durch eine  
15 Peptidsynthese auf dem Ultraharz synthetisiert wurde, durch die Einwirkung eines Enzyms in einem Puffer gespalten werden. Unter ULTRA-Harzen versteht man in diesem Zusammenhang die, mit reaktiven Gruppen hochbeladenen erfindungsgemäßen Harze. So wird z. B. ein Peptid an einem 4-Hydroxymethylbenzoesäure-Linker (HMBA)  
20 auf dem Harz mit Standard-Fmoc-Chemie synthetisiert. Nach Entfernen der Seitenkettenschutzgruppen wird das Peptid durch Einwirkung einer Protease, z.B. von Trypsin, Subtilisin oder Papain gespalten.

- Sehr geeignet ist die erfindungsgemäße Polymerverbindung auch als  
25 Träger von pharmakologischen Wirkstoffen.

- Die erfindungsgemäße Verbindung eignet sich auch direkt oder nach Modifikation zur Verwendung als Scavenger, d. h. als Abfangharz zum Entfernen überschüssiger Reagenzien, insbesondere von  
30 Säurechloriden, Isocyanaten und weiteren Elektrophilen. Die modifizierte erfindungsgemäße Verbindung besteht für diese Verwendung vorzugsweise aus sekundären und tertiären Aminen.



- Das erfindungsgemäße Verfahren zur Festphasensynthese ist dadurch gekennzeichnet, daß eine erfindungsgemäße Polymerverbindung mit einem geeigneten Linker versehen wird und anschließend an diesem
- 5 Linker die zu synthetisierende Verbindung schrittweise aufgebaut wird. Als Linker sind Wang-Typ ähnliche Linker (siehe Abbildung 3, Molekül 12), Fmoc-Rink-Linker, 2-Acetoxyessigsäurechlorid, Bernsteinsäureanhydrid oder Trimellitsäureanhydrid-chlorid möglich.
- 10 Weitere Einzelheiten und Merkmale der Erfindung ergeben sich aus der nachfolgenden Beschreibung der Darstellung der erfindungsgemäßen Verbindung und von bevorzugten Ausführungsformen in Verbindung mit den Unteransprüchen. Hierbei können die jeweiligen Merkmale für sich allein oder zu mehreren in Kombination miteinander verwirklicht sein.
- 15 In den Zeichnungen zeigen:
- Abb. 1: Darstellung des erfindungsgemäßen Harzes **3** ausgehend von linearem Polyethylenimin **1** und Terephthaldialdehyd **2**.
- 20 Abb. 2: Synthetische Zugänglichkeit der Verbindung **3** untersucht durch verschiedene chemische Derivatisierungen.
- Abb. 3: Synthese von Pyrazolcarbonsäuren und Peptiden auf linker-funktionalisiertem Harz **12**.
- 25

## Experimentelles und Beispiele

### I. **Synthese und Charakterisierung der erfindungsgemäßen**

#### 5 **Verbindungen 3 und 4:**

Die Edukte der erfindungsgemäßen Verbindung 3 sind lineares Polyethylenimin 1 und Terephthaldialdehyd 2 (Abb. 1).

10 Die Elementaranalyse der Verbindung 1 ergab folgende Werte:

Elementaranalyse: C 53.1, H 11.9, N 34.5.  $C/N = 1.54$ . Der Polymerisationsgrad ( $n$ ) wurde aus dem C/N Verhältnis berechnet ( $n=0.583/(N/C-0.583)$ ) und betrug 8.74 entsprechend einem durchschnittlichen Molekulargewicht von  $M_n = 393.5 \text{ g mol}^{-1}$

15 ( $M_n=43.07n+17.03$ ).  $M_n$  wurde vom Hersteller mit  $423 \text{ g mol}^{-1}$  angegeben.

#### Darstellung von Harz 3:

Lineares Polyethylenimin 1 (4.17 g, Aldrich,  $M_n = 393.5 \text{ g mol}^{-1}$ ,  $n = 8.74$ , 10.6 mmol, 103.2 mmol Amin) wurde in THF (5 mL) in einem 50 mL  
20 Rundkolben ausgerüstet mit einem Magnetrührer gelöst. Terephthaldialdehyd 2 (2.38 g, 17.7 mmol) wurde schnell in THF (17.5 mL Lösung) hinzugegeben. Nach 30 s hatte der Kolben sich auf 40 °C erwärmt, nach weiteren 4 min hatte sich die Viskosität soweit erhöht, dass die freie Drehung des Rührfisches beendet war, nach 6 min stand  
25 der Rührer still. Das anfangs transparente Polymergel trübte sich nach 10 min langsam. 3 h nach Start der Reaktion wurde das Polymer im Porzellanmörser zerkleinert und in einem Becherglas ohne Rühren mit  $\text{NaBH}_4$  (1 g in 100 mL trockenem MeOH) 1 h lang behandelt. Anschließend wurde Wasser (100 mL) hinzugegeben, das Polymer  
30 wurde gefiltert, mit 1 M HCl und THF gewaschen. Das Polymer wurde unter Zugabe von MeOH durch ein Metallsieb (400  $\mu\text{m}$  Poren) extrudiert, und die erhaltenen Mikropellets definierter Größe (4,8 g) wurden auf

einem Porzellanfilter (P3, ca. 40 µm max. Porengröße) (THF, DCM) erneut gewaschen. Das Hydrochloridharz **3** [11] wurde durch Quellen mit 2 M NaOH in das freie Aminharz **4** umgesetzt, gefolgt durch Waschen mit Wasser, 20 % Triethylamine in DMF, THF, und DCM.

5

Spektroskopische Harzanalyse wurde mit FT ATR-IR, <sup>13</sup>C-Suspension-NMR und mit <sup>1</sup>H-Magic Angle Spinning (MAS) Suspension NMR-Spektrometrie durchgeführt. Das Fehlen von Aldehyd-, Alkohol-, und primären Aminofunktionen im Polymernetz **3** belegt die vollständige Quervernetzung und Reduktion der Imine. Das Verhältnis von PEI zum quervernetzenden Aromaten (1,55) wurde aus dem integrierten <sup>1</sup>H-Spektrum abgeleitet und war gegenüber dem Ausgangsgemisch nur geringfügig reduziert. Das Verhältnis von sekundären zu tertiären Aminen in **3** wurde aus dem PEI / Quervernetzer-Verhältnis berechnet und lag bei 8 : 1.

10

**3:** <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, D<sub>2</sub>O, HR-MAS mit 4500 Hz Rotation): δ = 2.7-3.5 ppm (m, PEI-CH<sub>2</sub>, rel. Integration 100), 4.31 (bs, N-CH<sub>2</sub>-aryl, 14.6), 7.4-7.6 (bs, aryl-H, 17.7). FT-ATR-IR: δ = 1443, 1590, 2768, 2950, 3371 cm<sup>-1</sup>.  
**1.** Elementaranalyse: C 41.9, H 8.0, N 14.5 (10.4 mmol g<sup>-1</sup>), Cl 23.3.

20

**4:** <sup>13</sup>C-NMR (62.9 MHz, D<sub>2</sub>O, DEPT-135): δ = 49.7 (CH<sub>2</sub>), 54.5 (CH<sub>2</sub>), 131.4 (CH). FT-ATR-IR: δ = 1110, 1164, 1331, 1392, 1554, 2826, 2941, 3291 cm<sup>-1</sup>. Elementaranalyse: C 61.8, H 10.5, N 21.3 (15.2 mmol g<sup>-1</sup>).

25

## **II. Derivatisierungen der erfindungsgemäßen Verbindung **3**:**

Die synthetische Zugänglichkeit der sekundären Amine in der erfindungsgemäßen Verbindung **3** – eine wesentliche Voraussetzung für erfolgreiche polymerunterstützte Chemie – wurde anhand von Acylierungs- (**5** und **11**), Nitrosylierungs- (**6**) und Alkylierungsreaktionen

30

(7-9) untersucht (Abbildung 2). Effiziente Reaktionen wurden durch die vollständige Entfernung der NH-Bande im IR-Spektrum, die konsistente Massenzunahme der Harze bzw. durch Elementaranalyse angezeigt.

- 5 Die gewonnenen ULTRA-Harze (unter ULTRA-Harzen versteht man in diesem Zusammenhang die, mit reaktiven Gruppen hochbeladenen erfindungsgemäßen Harze) wurden zur Herstellung von Polymerreagenzien wie auch für die Festphasensynthese verwendet. Harz 4 kann direkt als polymere Base mit einer Beladung von 15,2
- 10 mmol/g eingesetzt werden. Im Anschluss an die reduktive Aminierung mit Formaldehyd wurde Harz 7 erhalten, das 13,2 mmol/g reaktive Aminogruppen enthält. Harz 8, welches insbesondere für den Ionenaustausch geeignet ist, wurde durch die Alkylierung von 7 mit Methyljodid hergestellt, wobei die maximale Beladung des Harzes mit
- 15 Chlorid bei 8 mmol/g entsprechend einem Chlorgehalt von 28 % beträgt. Der Acylierungskatalysator 9 konnte aus 3 durch mikrowellenunterstützte Synthese bei 220°C aufgebaut werden.
- Ein ULTRA-Harz für die Festphasensynthese (11) wurde durch die Anknüpfung von 4-(4'-Acetoxymethyl-3'-methoxy-phenoxy)butyrat (10)
- 20 an das Harz 3 erhalten. Im Anschluss an die vollständige Desacetylierung (IR) wurde Harz 12 mit einer Beladung [14] von 2,5 mmol/g für die Synthese von Heterocyclen wie auch von Peptiden verwendet. Die einzelnen Derivate wurden durch folgende Reagenzien und Reaktionsbedingungen aus der erfindungsgemäßen Verbindung 3
- 25 gewonnen.

Die folgende Auflistung stellt eine Vervollständigung der Abbildung 2 dar:

- 30 a) 2 M NaOH; Triethylamin, DMF. b) Ac<sub>2</sub>O, Pyridin. c) NaNO<sub>2</sub>, HOAc, Wasser. d) CH<sub>2</sub>O, NaCNBH<sub>3</sub>. e) MeI. HCl, Wasser. f) 4-Chloropyridinium hydrochlorid, Diisopropylethylamin (DIPEA), DMF, 220 °C, 10

min, Mikrowellenbestrahlung. g) 4-(4-Acetoxymethyl-3-methoxyphenoxy) butansäure (10), O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetra-fluoroborat (TBTU), DIPEA, DMF (2x). h) NaOMe, MeOH.

5

### III. Synthese von Pyrazolcarbonsäuren und Peptiden auf Linker-funktionalisiertem ULTRA-Harz 12:

10 Die Pyrazolcarbonsäure 14 wurde an 12 unter Verwendung einer unmodifizierten Vorschrift [13] dargestellt, die ursprünglich für Wang-Polystyrol entwickelt wurde (Abbildung 3). Nach drei Stufen, die mittels IR verfolgt wurden, wurden ausgehend von 5 mg des ULTRA-Harzes 3  
15 8,8 mg des Produktes 14 erhalten (80 % Reinheit des Rohproduktes, 65 % Ausbeute nach Chromatographie). Um Beschränkungen der Produktgröße zu ermitteln, wurden eine Reihe von Peptiden unterschiedlicher Länge auf dem ULTRA-Harz 12 synthetisiert. Peptide mit 7, 9, 13 und 19 Aminosäuren wurden auf einem Syntheseroboter unter Verwendung Fmoc-geschützter Aminosäuren und Aktivierung mit  
20 Carbodiimid-Hydroxybenzotriazol hergestellt, ohne dass Fehlsequenzen detektiert werden konnten. Die bemerkenswerte Ökonomie des ULTRA-Harzes wird in diesem Beispiel dadurch verdeutlicht, dass 3,4 mg des Ausgangsharzes 4 für die Synthese von 42 mg Harz mit vollständig geschütztem Tridecapeptid genügten. Das Rohprodukt wurde durch  
25 Etherfällung in exzellenter Reinheit und Ausbeute (90 % Reinheit des Rohproduktes, 78 % , 13,1 mg, nach präparativer HPLC) erhalten.

Im einzelnen wurden folgende Reagenzien und Reaktionsbedingungen bei der Synthese von Pyrazolsäuren und Peptiden auf dem Linker-funktionalisierten ULTRA-Harz 12 verwendet:

30

- a) Diketen, *N,N*-Dimethyl-4-aminopyridin (DMAP)[12]. b) 1. 3 Äquiv. 4-Trifluormethylbenzaldehyd, DIPEA, *N*-Methylpyrrolidin-2-on (NMP), 16 h. 2. 3 Äquiv. 4-Methylphenylhydrazinium hydrochlorid. 3. DCM / HOAc, 30 min. 4. TFA / Wasser 95:5. c) Fmoc-Gly-OH, 2-Mesitylsulfonyl-3-nitro-  
5 1H-1,2,4-triazol (MSNT), *N*-Methylimidazol, DCM, 2x 2h. d) 1. Aminosäure-Kupplung: Fmoc-AA-OH, *N,N*-Diisopropylcarbodiimid (DIC), 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), DMF. 2. Entschützung der Amine: 20 % Piperidin, DMF. 3. TFA, Wasser (5 %), Triisopropylsilan (2.5 %), Ethandithiol (2.5 %).

10

Die synthetisierten Verbindungen **14** bzw. **16** konnten wie folgt charakterisiert werden:

**14:** <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 2.36(s, 3H, PhMe), 2.52(s, 3 H, 5-Me), 7.25 (dd, 4H, 1-Ph), 7.60, 7.78(2 d, 4H, 3-Ph). Berechnet (C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>): 360.33 Da, Gefunden (ESI-MS, pos. Modus): 361.0 m/z; (ESI-MS, neg. mode) 359.0 m/z.

**16:** Berechnet (C<sub>60</sub>H<sub>87</sub>N<sub>19</sub>O<sub>20</sub>S<sub>1</sub>): 1425.61 Da, Gefunden (ESI-MS, pos. Modus): 1426.6 m/z.

20

#### IV. Synthese eines Hydrazon-Ultraharzes und Verwendung als Scavenger von Elektrophilen

- 25 Das unfunktionalisierte Aminharz kann in ein Hydrazonharz umgewandelt werden. Dazu wird bevorzugt folgende Synthesefolge verwendet: Reaktion mit einem Überschuss von *N*-Boc-3-(4-cyanophenyl)-oxaziridin in Dichlormethan bei Raumtemperatur. Das Boc-Hydrazinharz wurde mit einer Beladung von 4.6 mmol/g erhalten.  
30 Boc-Abspaltung durch Trifluoressigsäure in Dichlormethan liefert das Hydrazinharz als Trifluoracetatsalz. Nach Waschen mit Triethylamin wird ein basisches Hydrazinharz mit 8.6 mmol/g Beladung erhalten. Das

erhaltene Hydrazinharz ist geeignet, überschüssige Reagenzien aus einer Reaktionslösung zu entfernen, insbesondere Säurechloride, Isocyanate, Aldehyde, Ketone und andere Elektrophilen.

Beispielsweise wird 4-Nitrobenzaldehyd durch 2 Äquivalente des Harzes  
5 nach 2 Stunden vollständig aus Dichlormethan entfernt.

Alternativ wird das Hydrazinharz durch Nitrosierung (Natriumnitrit, HCl) gefolgt von Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid erhalten.

#### 10 **V. Beispiel für ein Polymerreagenz auf Basis eines Ionenaustauschers: Boran-Harz für Polymer-unterstützte Reduktionsreaktionen.**

Das unfunktionalisierte Ultraharz wird durch Alkylierung mit Methyljodid  
15 bei RT zum Tetraalkylammoniumjodid-Harz umgesetzt. Durch eine Austauschreaktion mit wässriger Natriumborhydridlösung wird das Borhydridharz in einer Beladung von 8-9 mmol/g erhalten. Das Harz ist besonders geeignet zur Reduktion von Aldehyden und Ketonen beispielsweise zur Reduktion von Zimtaldehyd zu Zimtalkohol (4 eq., 2  
20 h, vollständige Reduktion zum Zimtalkohol).

#### **VI. Verwendung von Ultraharzen als Träger für Polymerreagenzien.**

25

Kovalente Polymerreagenzien wurden auf Ultraharzen synthetisiert und für Umsetzungen in Lösung angewandt. Als ein Acylierungskatalysator wurde ein p-Dialkylpyridinharz hergestellt. Dazu wurde 4-Chlorpyridiniumhydrochlorid im DMF mit Triethylamin für 10 min auf 220  
30 °C erwärmt (Mikrowelle). Für Acylierungsreaktionen wurde ferner aus 4-Hydroxytetrafluorbenzoesäure mit O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-

tetramethyluronium-tetra-fluoroborat (TBTU) als Kondensationsmittel ein Harz erhalten, welches analog zu Pentafluorphenol aktivierbar ist.



### Literaturangaben und Bemerkungen

- [1] a) R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149-2151; b) F. Zaragoza Dörwald, *Solid-Phase Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim **2000**; c) D. Hudson, *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 333-360, 403-457.
- [2] a) *Combinatorial chemistry - Synthesis, analysis, screening*, (Hrsg.: G. Jung) Wiley-VCH, Weinheim **1999**; b) *Combinatorial peptide and nonpeptide libraries*, (Hrsg.: G. Jung) VCH, Weinheim **1996**.
- [3] a) S. V. Ley, I. R. Baxendale, R. M. Bream, P. S. Jackson, A. G. Leach, D. A. Longbottom, M. Nesi, J. S. Scott, R. I. Storer, S. J. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2000**, *23*, 3815-4195; b) A. Kirschning, H. Monenschein, R. Wittenberg, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 670-701; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 650-679; c) J. Rademann, J. Smerdka, G. Jung, P. Grosche, D. Schmid, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 390-393; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 381-385; d) J. Rademann, W. Kraas, B. Dörner, *Nachrichten Chem.* **2000**, *48*, 280-283; e) S. Weik, G. Nicholson, G. Jung, J. Rademann, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1489-1492; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1436-1439; f) G. Sorg, A. Mengel, G. Jung, J. Rademann, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4532-4535; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4395-4397.
- [4] D. C. Sherrington, *Chem. Commun.* **1998**, 2275-2286.
- [5] W. Rapp, L. Zhang, R. Häbisch, E. Bayer, in *Peptides 1988, Proc. Eur. Pept. Symp.*, Hrsg.: G. Jung, E. Bayer, Walter de Gruyter, Berlin **1989**, pp. 199-201.
- [6] a) M. Meldal, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3077-3080; b) J. Rademann, M. Meldal, K. Bock, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1218-1225; c) J. Rademann, M. Groetli, M. Meldal, K. Bock, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5459-5465; d) T. Groth, M. Grøtli, L. P. Miranda, W. D. Lubell, M. Meldal, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2000**, 4258-4264.

- [7] B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1991**, 107, 285-307; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, 30, 214-234.
- [8] Konventionelle Harze besitzen Beladungen zwischen 0.2 und 1 mmol g<sup>-1</sup>. Durch die Synthese von Dendrimeren oder durch  
5 Pfropfpolymerisation kann die Beladung erhöht werden: V. Swali, N. J. Wells, G. J. Langley, M. Bradley, *J. Org. Chem.* **1997**, 63, 4902-4903; C. W. Lindsey, J. C. Hodges, D. M. Leonard, G. F. Filzen, *J. Comb. Chem.* **2000**, 2, 550-559.
- [9] J. Rademann, M. Barth, R. Brock, H.-J. Egelhaaf, G. Jung, *Chem. Eur. J.*, **2001**, 7, 3884-3889.  
10
- [10] Verzweigtes PEI wird als Prozesschemikalie in der Papierindustrie verwendet und durch die kationische Polymerisation von Aziridin in kt-Mengen hergestellt. Verzweigtes Polyethylenimin wurden für Ionenaustausch und für Enzymimmobilisierung quervernetzt: a)  
15 Shepperd *J. Chem. Soc.* **1957**, 86- . b) G. Manecke, S. Heydolph, *Makromol. Chem.* **1981**, 182, 2641-2657.
- [11] Die Stabilität des Harzes wurde unter stark basischen (10 % NaOH) und stark sauren Reaktionsbedingungen (37 % HCl) sowie bei 220 °C (DMF, Mikrowellenbestrahlung) untersucht ohne eine  
20 Modifikation der Harzstruktur und -morphologie zu beobachten.
- [12] Die Quellvolumina wurden durch eine Kompression von gequollenen Harzproben in einer 5 mL Spritze mit einem Gewicht von 2 kg ermittelt, indem das Harzvolumen nach dem Einwirkung des Druck gemessen wird.
- 25 [13] P. Grosche, A. Hölzel, T. B. Walk, A. W. Trautwein, G. Jung, *Synthesis* **1999**, 1961-1970.
- [14] Die Beladung von Hydroxyharzen wurde durch die Anknüpfung von Fmoc-Gly-OH unter Anwendung der in Ref. 14 beschriebenen Methode, gefolgt von der Fmoc-Abspaltung und  
30 spektrophotometrischen Bestimmung bei 267, 289 und 301 nm.

-----

Patentansprüche

1. Polymerverbindung aufgebaut aus linearen Polymerketten mit der allgemeinen Formel



5

10 worin R eine Kohlenwasserstoffgruppe bedeutet und X eine mindestens ein Heteroatom aufweisende Gruppe bedeutet, wobei die linearen Polymerketten über Verknüpfungsgruppen miteinander vernetzt sind.

- 15 2. Polymerverbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein, im wesentlichen unlösliches, quellbares Harz ist.
3. Polymerverbindung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Verknüpfungsgruppen die linearen Polymerketten über deren Heteroatome vernetzen.
- 20 4. Polymerverbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß nur ein Teil, vorzugsweise weniger als 30 %, vorzugsweise weniger als 15 %, insbesondere ca. 12 %, der Heteroatome mit Verknüpfungsgruppen verbunden ist und
- 25 der verbleibende Großteil dieser Heteroatome weiteren Derivatisierungen zugänglich ist.
5. Polymerverbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß R eine Alkylgruppe, vorzugsweise

eine C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>–Alkylgruppe, insbesondere eine lineare Alkylgruppe, bedeutet.

- 5 6. Polymerverbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß R eine Ethylengruppe bedeutet.
- 10 7. Polymerverbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß X ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus NH, N-R<sup>1</sup>, CH-NH<sub>2</sub>, CH-OH, CH-R<sup>2</sup>-OH, insbesondere NH, worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Alkyl, Cycloalkyl, Aryl und Benzyl.
- 15 8. Polymerverbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß X ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus N<sup>+</sup>-R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, O, S, CH-R<sup>2</sup>-NH<sub>2</sub>, CH-SH, CH-R<sup>2</sup>-SH, worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Alkyl, Cycloalkyl, Aryl und Benzyl.
- 20 9. Polymerverbindung nach einem der Ansprüche 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß R<sup>2</sup> eine C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>–Alkylgruppe, vorzugsweise eine Methylengruppe, bedeutet.
- 25 10. Polymerverbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Polymerketten Polyethylenimin-Ketten sind.
- 30 11. Polymerverbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Polymerketten Polyvinylamin-Ketten sind
12. Polymerverbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Verknüpfungsgruppen aus

mindestens einer Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polyaldehyden, aktivierten Polycarbonsäuren, Isocyanaten, Isothiocyanaten, Dihalogeniden, Epoxiden, Ketenen und Epichlorhydrin, hervorgehen.

5

13. Polymerverbindung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Verknüpfungsgruppen aus mindestens einem Polyaldehyd, vorzugsweise aus mindestens einem aromatischen Polyaldehyd, hervorgehen.

10

14. Polymerverbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Verknüpfungsgruppen aus einem Dialdehyd, vorzugsweise aus einem aromatischen Dialdehyd, insbesondere aus Terephthalsäuredialdehyd hervorgehen.

15

15. Polymerverbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus linearem, mit Terephthalsäuredialdehyd vernetztem Polyethylenimin aufgebaut ist.

20

16. Polymerverbindung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Verknüpfungsgruppen aus mindestens einem Dihalogenid, vorzugsweise aus einem Dihalogenid der Gruppe 1,4-Dibrommethyl-benzol, 1,4-Dichlormethyl-benzol, 1,6-Dibrom(dichlor)-hexan und 1,7-Dibrom(dichlor)-heptan hervorgehen.

25

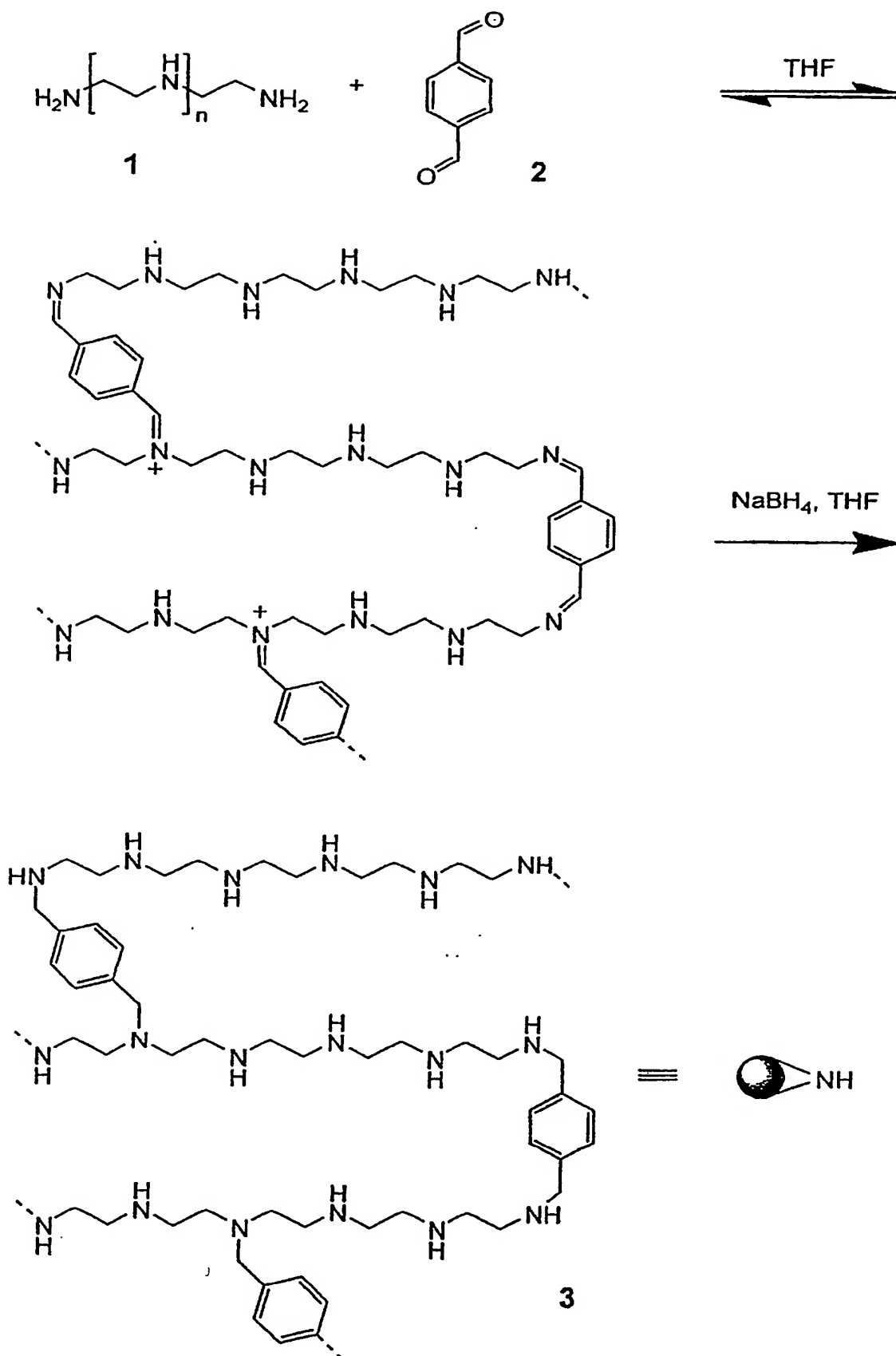
17. Polymerverbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Beladung mit Aminofunktionalitäten von ca. 10 bis ca. 25 mmol/g, vorzugsweise ca. 15 mmol/g, aufweist.

30

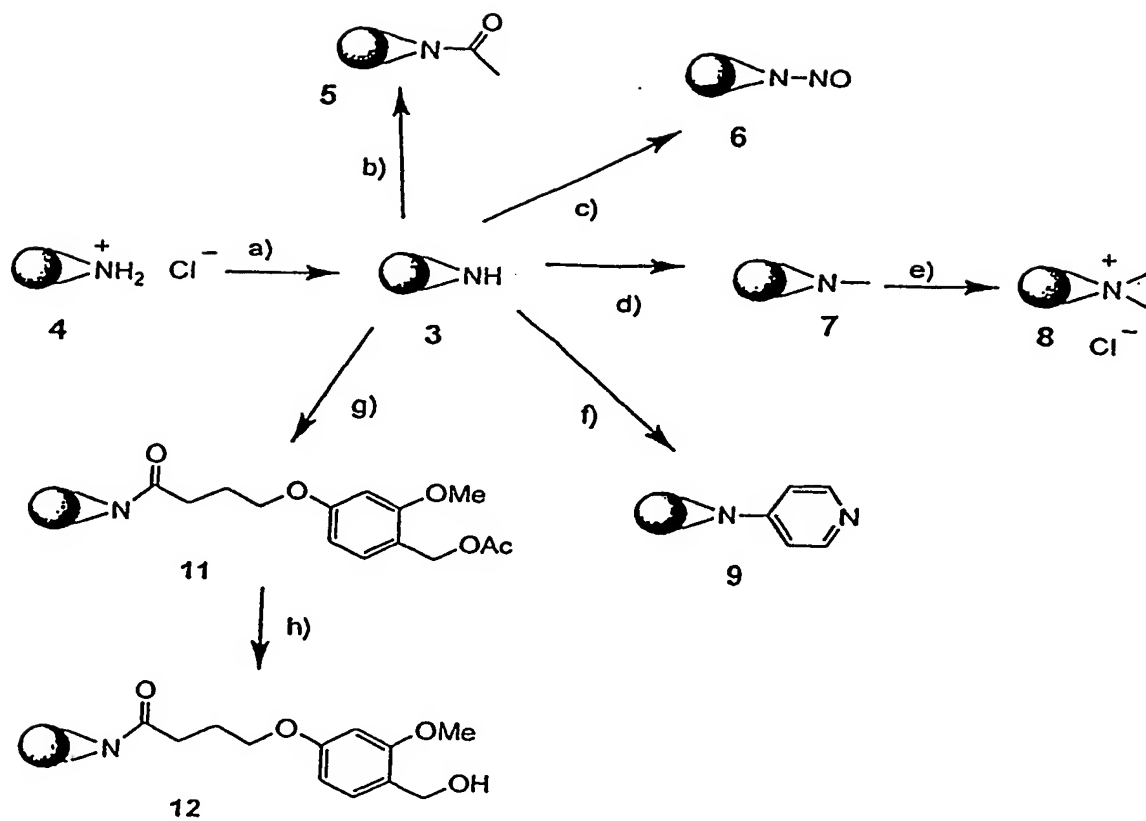
18. Polymerverbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form von Harz-Mikropellets vorliegt.
- 5
19. Verwendung einer Polymerverbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Festphasensynthese.
20. Verwendung nach Anspruch 19 zur Synthese von Peptiden und Proteinen.
- 10
21. Verwendung nach Anspruch 19 zur Synthese von Heterocyclen.
22. Verwendung einer Polymerverbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 18 zur polymerunterstützten Synthese in Lösung.
- 15
23. Verwendung nach Anspruch 22 zur Herstellung polymerer Reagenzien.
- 20
24. Verwendung nach Anspruch 22 zur Herstellung eines Ionenaustauschers.
25. Verwendung einer Polymerverbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 18 zur Immobilisierung von Enzymen.
- 25
26. Verwendung einer Polymerverbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 18 zur Immobilisierung von Substraten, welche mit einem Enzym umgesetzt werden.
- 30

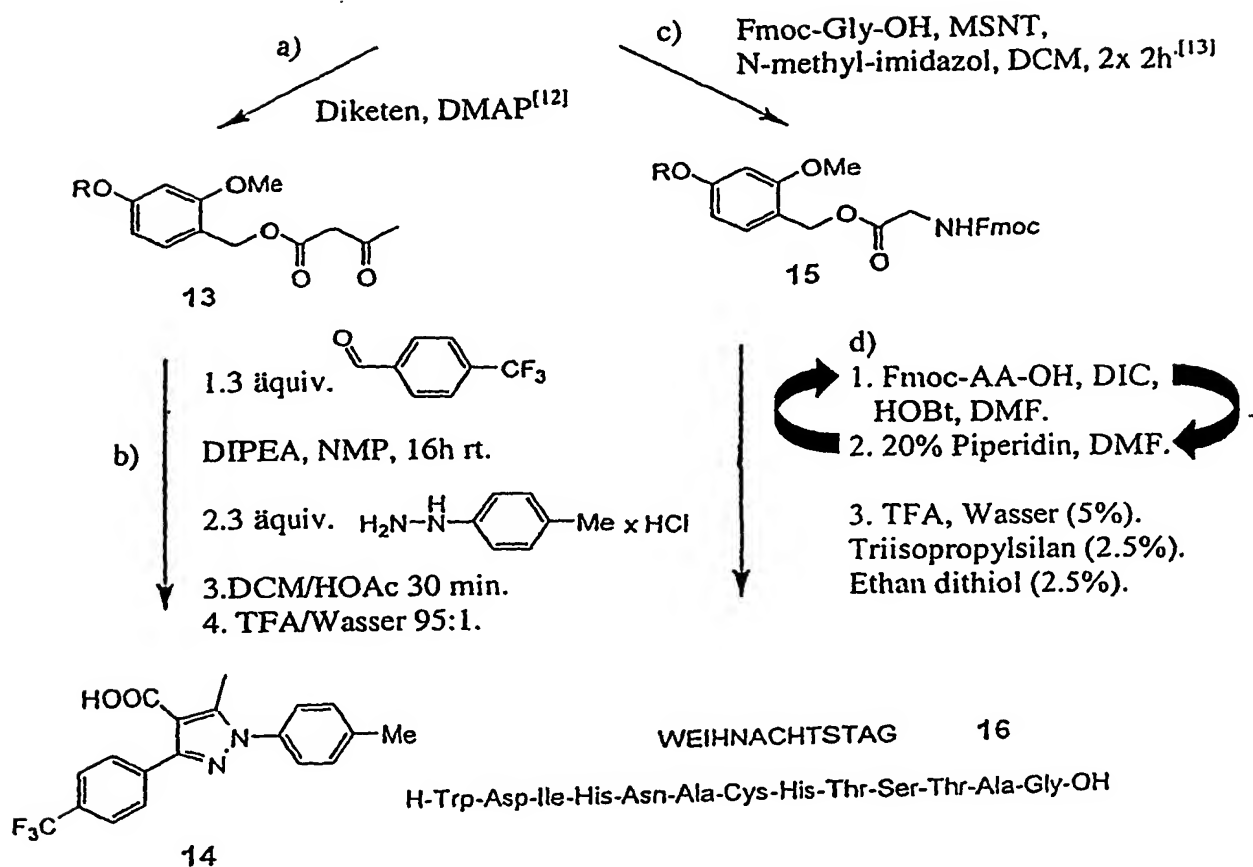
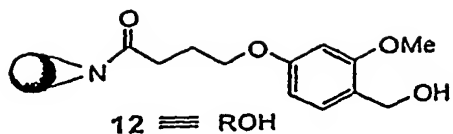
27. Verwendung einer Polymerverbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 18 als Träger von pharmakologischen Wirkstoffen.
- 5 28. Verwendung einer Polymerverbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 18 zum Auslösen einer Immunantwort
29. Verwendung einer Polymerverbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 18 als Scavenger von Elektrophilen,  
10 insbesondere von Säurechloriden und Isocyanaten.
30. Verfahren zur Festphasensynthese, dadurch gekennzeichnet, daß eine Polymerverbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 18 mit einem geeigneten Linker versehen wird und anschließend an  
15 diesem Linker die zu synthetisierende Verbindung schrittweise aufgebaut wird.

Abb. 1









## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/03699

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C08G73/02 C08G65/02 C08G75/12 C08J3/24

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C08G C08J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	E. KOKUFUTA ET AL.: "Volume collapse of a cationic poly(ethyleneimine) gel induced by the binding of anionic surfactants" COLLOIDS AND SURFACES A: PHYSICOCHEMICAL AND ENGINEERING ASPECTS, vol. 147, 1999, pages 179-187, XP001154281 page 180, column 2 -page 181, column 1	1-7
X	WO 00 55258 A (PROCTER & GAMBLE) 21 September 2000 (2000-09-21) page 10, line 1 -page 10, line 30 page 41, line 10 -page 41, line 19 page 45, line 1 -page 45, line 8 claim 6	1-12

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 August 2003

Date of mailing of the international search report

21/08/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Heidenhain, R

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/03699

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 614 762 A (PULFORD STEPHEN M ET AL) 30 September 1986 (1986-09-30) column 3, line 3 -column 3, line 56 example I table I claims 1,3,5 ----	1-7
X	US 3 471 359 A (GOLDSTEIN ALBERT) 7 October 1969 (1969-10-07) column 1, line 53 -column 2, line 44 example 3 claim 1 ----	1-3
A	US 6 083 898 A (BOECKH DIETER ET AL) 4 July 2000 (2000-07-04) column 2, line 29 -column 4, line 44 examples A-D ----	1-30
A	US 3 951 815 A (WRASIDLO WOLFGANG J) 20 April 1976 (1976-04-20) column 3, line 7 -column 3, line 38 claims 1,3,13; example I -----	1-30

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intel. Application No  
PCT/EP 03/03699

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0055258	A	21-09-2000	WO 0055258 A1 AU 2633999 A CA 2365512 A1 EP 1163293 A1 JP 2002539315 T	21-09-2000 04-10-2000 21-09-2000 19-12-2001 19-11-2002
US 4614762	A	30-09-1986	DE 3519357 A1 FR 2565987 A1 GB 2160209 A , B	19-12-1985 20-12-1985 18-12-1985
US 3471359	A	07-10-1969	NONE	
US 6083898	A	04-07-2000	DE 19643133 A1 WO 9817764 A1 EP 0934385 A1 JP 2001502735 T	23-04-1998 30-04-1998 11-08-1999 27-02-2001
US 3951815	A	20-04-1976	NONE	

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C08G73/02 C08G65/02 C08G75/12 C08J3/24

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C08G C08J

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	E. KOKUFUTA ET AL.: "Volume collapse of a cationic poly(ethyleneimine) gel induced by the binding of anionic surfactants" COLLOIDS AND SURFACES A: PHYSICOCHEMICAL AND ENGINEERING ASPECTS, Bd. 147, 1999, Seiten 179-187, XP001154281 Seite 180, Spalte 2 -Seite 181, Spalte 1 ---	1-7
X	WO 00 55258 A (PROCTER & GAMBLE) 21. September 2000 (2000-09-21) Seite 10, Zeile 1 -Seite 10, Zeile 30 Seite 41, Zeile 10 -Seite 41, Zeile 19 Seite 45, Zeile 1 -Seite 45, Zeile 8 Anspruch 6 --- -/--	1-12



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*&amp;\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

8. August 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

21/08/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Heidenhain, R

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 614 762 A (PULFORD STEPHEN M ET AL) 30. September 1986 (1986-09-30) Spalte 3, Zeile 3 -Spalte 3, Zeile 56 Beispiel I Tabelle I Ansprüche 1,3,5 ---	1-7
X	US 3 471 359 A (GOLDSTEIN ALBERT) 7. Oktober 1969 (1969-10-07) Spalte 1, Zeile 53 -Spalte 2, Zeile 44 Beispiel 3 Anspruch 1 ---	1-3
A	US 6 083 898 A (BOECKH DIETER ET AL) 4. Juli 2000 (2000-07-04) Spalte 2, Zeile 29 -Spalte 4, Zeile 44 Beispiele A-D ---	1-30
A	US 3 951 815 A (WRASIDLO WOLFGANG J) 20. April 1976 (1976-04-20) Spalte 3, Zeile 7 -Spalte 3, Zeile 38 Ansprüche 1,3,13; Beispiel I -----	1-30

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/03699

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0055258	A	21-09-2000	WO	0055258 A1	21-09-2000
			AU	2633999 A	04-10-2000
			CA	2365512 A1	21-09-2000
			EP	1163293 A1	19-12-2001
			JP	2002539315 T	19-11-2002
US 4614762	A	30-09-1986	DE	3519357 A1	19-12-1985
			FR	2565987 A1	20-12-1985
			GB	2160209 A , B	18-12-1985
US 3471359	A	07-10-1969	KEINE		
US 6083898	A	04-07-2000	DE	19643133 A1	23-04-1998
			WO	9817764 A1	30-04-1998
			EP	0934385 A1	11-08-1999
			JP	2001502735 T	27-02-2001
US 3951815	A	20-04-1976	KEINE		



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**